

# Семейная средиземноморская лихорадка: вопросы диагностики и лечения

Г. Р. Бикбавова<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9252-9152, galiya1976@mail.ru

В. А. Ахмедов<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-7603-8481, v\_akhmedov@mail.ru

Т. В. Третьякова<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-2663-0102, strekozaomsk@mail.ru

Т. Ю. Панова<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-0300-3528, tanyapanova81@mail.ru

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5

<sup>2</sup> Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области Областная клиническая больница; 644111, Россия, Омск, ул. Березовая, 3

**Резюме.** Семейная средиземноморская лихорадка – аутовоспалительное генетически обусловленное аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией гена *MEFV*, – регистрируется преимущественно в популяциях ближневосточного происхождения, исторически населяющих территории Восточного Средиземноморья. С учетом нарастающей миграции населения отмечается рост случаев заболевания в странах, далеких от региона Средиземноморья, в том числе и в РФ. К проявлениям семейной средиземноморской лихорадки относятся эпизоды лихорадки, острой абдоминальной боли и/или боли в грудной клетке длительностью до 3 суток. Спустя трое суток острого течения происходит полное купирование симптоматики по лабораторным данным и клиническим проявлениям. Знания о клинических проявлениях, диагностике и лечении заболевания необходимы практикующим врачам различных специальностей. Клинические проявления приступа семейной средиземноморской лихорадки напоминают картину острого живота, и пациенты нередко подвергаются неоправданному хирургическому вмешательству. В ряде случаев несвоевременно поставленный диагноз увеличивает риск развития амилоидоза и хронической почечной недостаточности, а современная терапия способна улучшить качество жизни больных и предотвратить развитие осложнений. Целями лечения при семейной средиземноморской лихорадке являются улучшение качества жизни, снижение частоты, тяжести и продолжительности приступов, предотвращение инвалидизации и развития осложнений, в частности амилоидоза. С учетом разнообразия клинических проявлений и степени тяжести заболевания у разных больных лечение всегда должно подбираться индивидуально. Введение колхицина в клиническую практику в корне изменило прогноз при семейной средиземноморской лихорадке. Риск развития амилоидоза у пациентов, которые придерживаются терапии колхицином, составляет менее 1% даже при отсутствии полного контроля приступов. Таким образом, всем больным семейной средиземноморской лихорадкой рекомендуется пожизненная профилактика колхицином независимо от симптомов, если только не возникают серьезные побочные эффекты на фоне его приема. Опыт применения антагонистов интерлейкина 1 $\beta$ , анакинры и канакинумаба в настоящее время имеется у тысяч пациентов с резистентностью к колхицину. В случае неэффективности канакинумаба и противопоказаниях к его назначению используются ингибиторы фактора некроза опухоли альфа.

**Ключевые слова:** семейная средиземноморская лихорадка, периодическая болезнь, клиника, диагностика, лечение.

**Для цитирования:** Бикбавова Г. Р., Ахмедов В. А., Третьякова Т. В., Панова Т. Ю. Семейная средиземноморская лихорадка: вопросы диагностики и лечения // Лечащий Врач. 2023; 6 (26): 101-104. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.015

## Familial Mediterranean fever: issues of diagnosis and treatment

Galiya R. Bikbavova<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9252-9152, galiya1976@mail.ru

Vadim A. Akhmedov<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-7603-8481, v\_akhmedov@mail.ru

Tatyana V. Tretyakova<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-2663-0102, strekozaomsk@mail.ru

Tatyana Yu. Panova<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-0300-3528, tanyapanova81@mail.ru

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia

<sup>2</sup> Budgetary healthcare institution of the Omsk region Regional Clinical Hospital; 3 Berezovaya str., Omsk, 644111, Russia

**Abstract.** Familial Mediterranean fever is an autoinflammatory genetically determined autosomal recessive disease caused by a mutation of the *MEFV* gene. Familial Mediterranean fever is recorded mainly in populations of Middle Eastern origin, historically inhabiting the territories of the Eastern Mediterranean. Taking into account the increasing migration of the population, there is an increase in cases of Mediterranean fever in countries far from the Mediterranean region, including in our country. Manifestations of familial Mediterranean fever include episodes of fever, acute abdominal pain and/or chest pain lasting up to 3 days. After three days

of acute course, complete relief of symptoms occurs according to laboratory data and clinical manifestations. Knowledge about the clinical manifestations, diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever is necessary for practitioners of various specialties. The clinical manifestations of an attack of familial Mediterranean fever resemble an acute abdomen and patients are often subjected to unjustified surgical intervention. In some cases, an untimely diagnosis increases the risk of amyloidosis and chronic renal failure, and modern therapy can improve the quality of life of patients and prevent the development of complications. The goals of familial Mediterranean fever treatment are to improve the quality of life, reduce the frequency, severity and duration of seizures, prevent disability and the development of complications, in particular amyloidosis. Taking into account the variety of clinical manifestations and the severity of the disease in different patients, treatment should always be selected individually. The introduction of colchicine into clinical practice radically changed the prognosis for familial Mediterranean fever. The risk of developing amyloidosis in patients who adhere to colchicine therapy is less than 1%, even in cases where there is no complete control of seizures. Thus, all patients with familial Mediterranean fever are recommended lifelong prevention with colchicine, regardless of the symptoms, unless serious side effects occur during its administration. The experience of using IL-1 $\beta$  antagonists, anakinra and kanakinumab, is currently available in thousands of patients with colchicine resistance. In case of ineffectiveness of kanakinumab and contraindications to its administration, TNF- $\alpha$  inhibitors are used.

**Keywords:** familial Mediterranean fever, periodic illness, clinic, diagnosis, treatment.

**For citation:** Bikbavova G. R., Akhmedov V. A., Tretyakova T. V., Panova T. Yu. Familial Mediterranean fever: issues of diagnosis and treatment // *Lechaschi Vrach. 2023; 6 (26): 101-104. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.015*

**С**емейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), или периодическая болезнь, «армянская болезнь», семейный пароксизмальный полисерозит, наследственный семейный амилоидоз без невропатии, периодический перитонит, — аутовоспалительное, генетически обусловленное аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией гена *MEFV* [4-6]. К настоящему времени установлено около 73 мутации гена *MEFV*, способных вызывать ССЛ, проявляющуюся лихорадкой, рецидивирующим серозитом, амилоидозом, суставным синдромом, гепатоспленомегалией, болью в животе и в грудной клетке, кожными симптомами [1, 7]. В англоязычной литературе закрепился термин «семейная средиземноморская лихорадка» (Familial Mediterranean Fever). В нашей стране значимый вклад в изучение ССЛ внесли академик Е. М. Тареев, О. М. Виноградова и др. [2].

### Эпидемиологические особенности

ССЛ регистрируется преимущественно в популяциях ближневосточного происхождения, исторически населяющих территории Восточного Средиземноморья, к ним относятся арабы, турки, евреи, армяне, греки, итальянцы, иранцы. ССЛ не редкость среди греков и итальянцев [11]. С учетом нарастающей миграции населения отмечается рост случаев ССЛ в странах, далеких от региона Средиземноморья. Эпидемиология ССЛ связана с носительством гена *MEFV* в разных популяциях. Заболевание встречается с одинаковой частотой у мужчин и у женщин. Частота бессимптомного носительства данной мутации у армянского народа 1:4 [7]. Необходимо отметить, что

ССЛ встречается нечасто, но вместе с тем эта патология является наиболее распространенным наследственным аутовоспалительным заболеванием в мире [17].

### Причины и механизмы развития

Ген *MEFV* (Mediterranean FeVer) участвует в регуляции работы врожденного иммунитета, кодируя 781-аминокислотный белок пирин (маренострин), который экспрессируется в нейтрофилах, эозинофилах и моноцитах, фибробластах и дендритных клетках, а также существует в нескольких формах в цитоплазме и в ядре. Основной гипотезой, которая объясняет участие пирин в патогенезе ССЛ, является активизация им интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) [16]. Точная функция пирин в ядре в значительной степени неизвестна. Цитоплазматический пирин взаимодействует с микротрубочками в клеточном скелете и является членом цитозольных рецепторов распознавания образов (PRRs), которые отвечают за инициацию быстрых врожденных иммунных реакций путем обнаружения эндогенных или экзогенных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, известных как DAMPs и PAMPs [17].

Как указывалось выше, установлен аутосомно-рецессивный тип наследования ССЛ. Соответственно, если оба родителя здоровы, но оба являются носителями мутантного гена, вероятность развития заболевания у их детей составляет 25%. Пол будущего ребенка не играет при наследовании никакой роли. И, наконец, если один из родителей болен, а второй является носителем такого гена, вероятность рождения больного ребенка составляет 50% [14].

### Клинические проявления

К типичным проявлениям ССЛ относятся:

- эпизоды лихорадки до 39-40 °С и выше длительностью до 3 суток с интервалами между атаками 3-4 недели;
- второй наиболее частый симптом — острая абдоминальная боль длительностью до 3 суток, возникающая из-за асептического перитонита;
- боль в грудной клетке, причиной которой является асептический плеврит и/или перикардит;
- артрит (нередко моноартрит коленного сустава с выпотом).

Реже встречаются следующие проявления ССЛ:

- эризипелоид-подобная (рожеподобная) эритема на стопах и голенях, сыпь по типу геморрагической пурпуры, розеолезная сыпь;
- миалгия, главным образом мышц голени со снижением тонуса мышц, энтезиты.

Спустя трое суток острого течения происходят полное купирование симптоматики по лабораторным данным, клиническим проявлениям и нормализация самочувствия пациента [3, 7]. Чем раньше ССЛ проявляется, тем тяжелее и менее типично протекает заболевание. К лабораторным проявлениям ССЛ относятся повышение в момент приступа маркеров острой фазы — скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка, фибриногена, гаптоглобина, сывороточного амилоида А, также характерен лейкоцитоз с нейтрофилезом. Все указанные показатели в межприступный период у большинства больных приходят к нормальным значениям [10]. У 20% пациентов отмечается небольшое повышение острофазовых показателей между